



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Vírus Zika – do flavivírus à síndrome congénita neurológica

Bárbara de Paiva Morão Ribeiro de Aguiar



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

Vírus Zika – do flavivírus à síndrome congénita neurológica

Bárbara de Paiva Morão Ribeiro de Aguiar

Orientado por:

Professora Doutora Emília Valadas

DEZ'2017

Resumo

O vírus Zika é um pequeno arbovírus que faz parte família *Flaviviridae*, género *Flavivirus*. Após ter sido isolado, pela primeira vez, no Uganda, em 1947, surgiu em 2007 na ilha de Yap, Micronésia. Com um posterior surto de maiores dimensões, em 2013-2014, na Polinésia Francesa, foi introduzido, no espaço de um ano, no Brasil, através das Ilhas Pacíficas, e propagou-se, rapidamente, pelas Américas, com surto exponencial a nível global. Foi identificada uma associação entre a emergência do vírus Zika e complicações neurológicas severas, nomeadamente síndrome de Guillain-Barré, microcefalia e outras alterações congénitas. Esta infecção pode, assim, ser transmitida, além de outras formas, durante o período pré-natal, através de uma grávida para o feto. Esta transmissão apresenta um particular neurotropismo, existindo uma relação com anormalidades a nível cerebral. É a primeira vez que uma infecção transmitida por um mosquito é associada a malformações congénitas severas no ser humano. Apesar de o espectro completo destas anomalias ainda não ter sido delineado, terá emergido um fenótipo distinto e único – a Síndrome Congénita Zika. Foram descritas características que talvez sejam específicas da infecção por vírus Zika - microcefalia severa com colapso parcial do crânio, córtex cerebral fino com calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e *mottling* pigmentar focal na retina, contracturas congénitas e hipertonia precoce marcada, com sintomas de envolvimento extrapiramidal. Esta revisão pretende elucidar sobre as generalidades acerca do vírus e respectiva síndrome congénita, pois o reconhecimento, pelos pediatras, deste fenótipo pode determinar um *follow-up* e cuidados continuados apropriados.

Palavras-chave: *Vírus Zika, síndrome congénita Zika, microcefalia.*

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Zika virus is a small arbovirus belonging to the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*. After being first isolated in Uganda in 1947, it emerged in 2007 on the island of Yap, Micronesia. After a later larger outbreak in 2013-2014 in French Polynesia, it was then introduced within a year in Brazil through the Pacific Islands, and has spread throughout the Americas, with rapid global involvement. An association between the emergence of the Zika virus and severe neurological complications has been identified, namely Guillain-Barré syndrome and microcephaly as well as other congenital abnormalities. This infection can thus be transmitted, in addition to other forms, during the prenatal period, by a pregnant woman to her fetus. This transmission involves a particular neurotropism, considering the relation between the infection and cerebral abnormalities. It is the first time that a mosquito-borne infection is associated with severe congenital malformations in humans. Although the full spectrum of these anomalies has not yet been delineated, a distinct and unique phenotype - the Zika Congenital Syndrome - has emerged. Characteristics which may be specific for Zika virus infection have been described: severe microcephaly with partial skull collapse, fine cerebral cortex with subcortical calcifications, macular scars and focal pigment mottling on the retina, congenital contractures and marked early hypertonia with symptoms of extrapyramidal involvement. This manuscript aims to review the facts about the virus and its congenital syndrome, since the recognition of this phenotype by pediatricians is important for follow-up and appropriate continuing care.

Key words: *Zika virus*, *Zika congenital syndrome*, *microcephaly*.

Índice Geral

1. INTRODUÇÃO	9
2. MÉTODOS	12
3. VÍRUS ZIKA	13
Vírus Zika	13
Emergência	13
Transmissão	18
Manifestações clínicas	20
Diagnóstico laboratorial	21
4. A SÍNDROME CONGÊNITA ZIKA	23
Introdução	23
Alteração da morfologia do crânio	25
Anomalias cerebrais	28
Anomalias oculares	28
Contracturas congênitas	29
Sequelas neurológicas e prognóstico	29
Diagnóstico imagiológico	30
Diagnóstico diferencial	31
Falhas no conhecimento	32
5. AGRADECIMENTOS	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

Lista de acrónimos

ARN – ácido ribonucleico

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEVDI/INSA - Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

CMV - Citomegalovírus

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHEIC - Public Health Emergency of International Concern

RT-PCR – reacção de polimerase em cadeia por transcriptase reversa

SCZ - síndrome congénita Zika

RMN – ressonância magnética nuclear

TC – tomografia computadorizada

VIH – vírus da imunodeficiência humana

Índice de Figuras

Figura 1 – Surto de vírus Zika entre 2007-16, a nível mundial	10
Figura 2 – Cronologia da infecção por vírus Zika, desde 1947 até 2017	15
Figura 3 – Manifestações clínicas e consequências da infecção por vírus Zika	20
Figura 4 – Criança com microcefalia (visão posterior)	25
Figura 5 – Recém-nascidos com microcefalia moderada ou severa, associada a infecção materna por vírus Zika, comparados com um recém-nascido saudável	26
Figura 6 – Recém-nascido com microcefalia e artrogripose nos membros superiores e inferiores	29

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, no contexto da conclusão do Curso de Mestrado Integrado em Medicina.

Este Trabalho Final não foi escrito de acordo com o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990, em vigor desde 2009.

Introdução

Em 1947, um pequeno arbovírus foi, pela primeira vez, isolado a partir do sangue de um macaco rhesus, durante um estudo sobre a febre amarela, na Floresta Zika do Uganda. Posteriormente denominado de vírus Zika, permaneceu relativamente obscuro durante cerca de 70 anos; depois, no espaço de apenas um ano foi introduzido no Brasil através das Ilhas Pacíficas e, rapidamente, se propagou pelas Américas.

A história da grande epidemia do vírus Zika começa em 2007, com a sua emergência na Ilha de Yap, na Micronésia. Esta foi seguida de um surto, de maiores dimensões, em 2013-2014, na Polinésia Francesa, onde as primeiras complicações severas e transmissão neonatal foram documentadas.

O vírus Zika emergiu no Brasil em 2015, tendo sido, paralelamente, documentado um aumento exponencial de casos reportados de microcefalia nas mesmas regiões afectadas pela infecção, o que levou à sua declaração como uma emergência de saúde nacional pelo Ministério da Saúde do Brasil. A associação entre o vírus e a microcefalia e outras alterações neurológicas e possível relação com a gravidez, suscitou preocupação, a nível internacional, pelo que foi declarada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC), no início do ano de 2016, com o objectivo de estimular a acção global a definir a natureza da relação e identificar medidas apropriadas de saúde pública para diminuir o seu risco. Desde então, foi estabelecido um progresso exponencial no estudo do vírus. A remissão do título deu-se no final de 2016, mas a infecção por vírus Zika e respectivas complicações permanecem como um problema, a longo-prazo, de saúde pública.

Em 2015-2016, o vírus Zika continuou a sua expansão pelo Pacífico, com posteriores surtos identificados na América continental, África e Sudeste Asiático (Fig. 1).

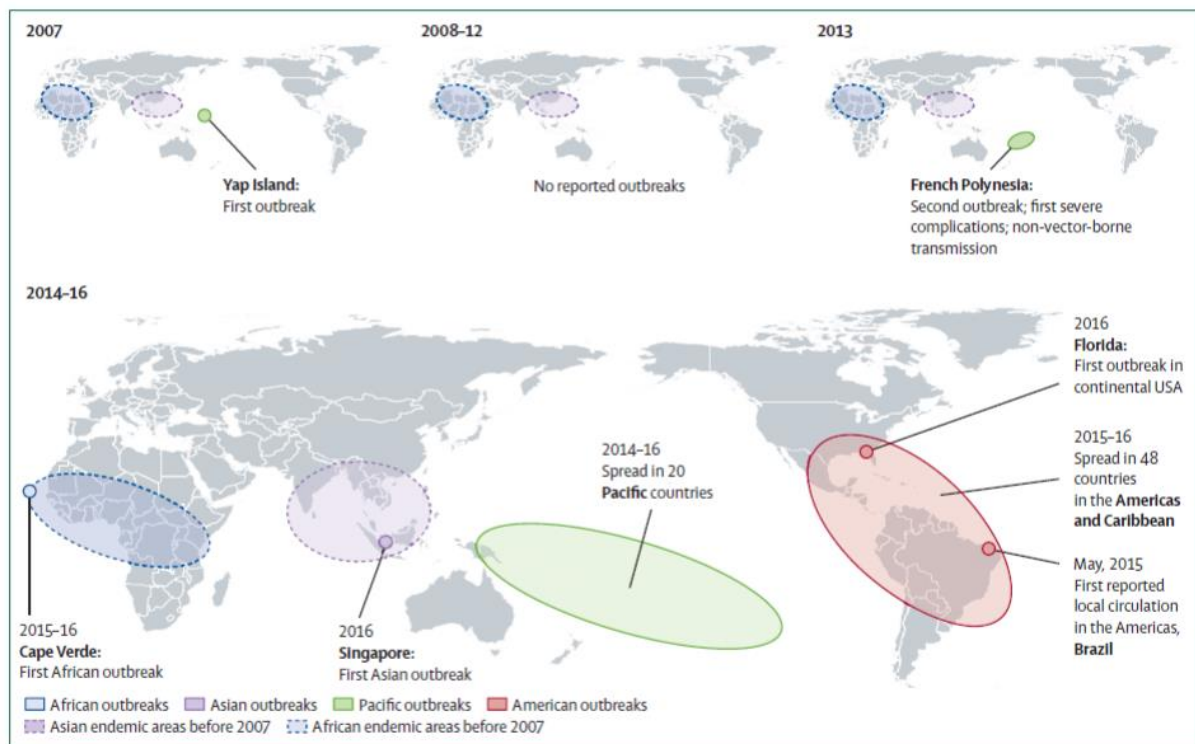


Fig. 1 – Surtos de vírus Zika entre 2007-16, a nível mundial (Baud, D., *et al.* Lancet 2017: 390(10107))

Entre outros tipos de transmissão não associada ao vector, a transmissão perinatal foi confirmada e o vírus Zika foi estabelecido como causa de complicações neurológicas nos fetos, recém-nascidos e adultos, sendo, assim, a primeira vez que uma infecção transmitida por um mosquito é associada a malformações congénitas severas no ser humano. Desta forma, a maior causa de preocupação mundial não é o efeito directo que o vírus Zika tem nos indivíduos infectados – uma vez que apenas 20% apresentam um quadro sintomático, ligeiro e auto-limitado – mas sim as complicações da infecção.

Apesar de a transmissão vertical do vírus Zika apresentar um potencial de dano de múltiplos órgãos fetais, apresenta um particular neurotropismo, tendo já sido demonstrada a relação entre a infecção e variadas anomalias a nível cerebral, o que reforça a ideia de que o agente não causa, apenas, microcefalia, mas uma síndrome congénita. Apesar de o espectro completo destas anomalias ainda não ter sido delineado, terá emergido um fenótipo distinto e único – a Síndrome Congénita Zika. Distinguem-se alterações da morfologia do crânio, anomalias cerebrais, anomalias oculares e contracturas congénitas e, ainda, componentes funcionais, relacionadas com o prejuízo neurológico. Várias componentes desta síndrome são compartilhadas com outras infecções congénitas; no entanto, foram já descritas características que são, raramente, verificadas nas restantes infecções, sendo, talvez, mesmo específicas da infecção por vírus Zika - microcefalia

severa com colapso parcial do crânio, córtex cerebral fino com calcificações subcorticais, cicatrizes maculares e *mottling* pigmentar focal na retina, contracturas congénitas e hipertonia precoce marcada, com sintomas de envolvimento extrapiramidal.

O reconhecimento, pelos pediatras, deste fenótipo pode permitir uma avaliação etiológica apropriada e investigação clínica oportuna, determinando assim um *follow-up* e cuidados continuados apropriados.

Métodos

Pesquisa na base de dados do PubMed de artigos, nas línguas inglesa ou portuguesa, publicados a partir do ano de 2016, recorrendo às palavras-chave: “Zika Virus”, “Microcephaly”, “Congenital Zika Syndrome” e artigos referenciados na bibliografia destes, entre Março e Outubro de 2017.

Foram ainda cedidos amavelmente os artigos de referência bibliográfica 1-3 e 12, pela Professora Maria João Alves, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

VÍRUS ZIKA

Vírus Zika

Vírus Zika é um pequeno arbovírus (acrônimo de *arthropod borne virus*)¹, isolado pela primeira vez, em 1947, num macaco rhesus na floresta de Zika, no Uganda, no contexto de um estudo sobre a febre amarela².

Faz parte da família *Flaviviridae*, género *Flavivirus*³, pertencendo ainda ao serocomplexo de vírus *Spondweni*, na qual são conhecidas duas linhagens²: africana e asiática, tendo a última, provavelmente, divergido de um ancestral comum africano⁴.

O seu genoma é constituído por ácido ribonucleico (ARN) monocatenário com polaridade positiva⁴, transcrito para uma poliproteína singular com três proteínas estruturais – envelope, precursor de membrana e cápsula – e sete proteínas não estruturais, necessárias para a sua replicação viral².

Os diferentes estádios de replicação do vírus Zika ainda não estão bem definidos, mas pensa-se que serão, essencialmente, semelhantes aos estádios dos restantes vírus pertencentes ao género *Flavivirus*². Já foi observada a replicação viral em diferentes tipos de células, nomeadamente, fibroblastos, queratinócitos epidérmicos e células dendríticas imaturas². Vários arbovírus conseguem reverter o processo imune de autofagia, por forma a promover a sua própria replicação, tendo já sido identificadas evidências de autofagia nos fibroblastos infectados por vírus Zika, sugerindo que os vacúolos autofagocíticos sejam o local de replicação viral².

Emergência

Inicialmente, após a sua descoberta em 1947 e apesar de o vírus Zika ter sido isolado, em vários estudos, a partir de mosquitos *Aedes africanus*, não haveriam indicações de que o vírus causasse doença humana.

A infecção por vírus Zika foi documentada, pela primeira vez, no ser humano, em 1962, no Uganda. Previamente ao ano de 2007, o vírus era conhecido apenas como causa de

infecção humana, esporádica, na África tropical e em algumas regiões do sudeste Asiático; era raramente investigado e a infecção pode ter sido, muitas vezes, diagnosticada como infecção por vírus Dengue, baseada na apresentação clínica semelhante e reacção cruzada entre ambos.

O ano de 2007 marcou um novo capítulo na história do vírus Zika, com o início da sua circulação fora de regiões geográficas previamente conhecidas. A sua distribuição e expansão geográfica emergiu, assim, na ilha de Yap, Estados Federados da Micronésia, no Oceano Pacífico, onde, entre cerca de 7.000 habitantes², foram estimadas 5.000 infecções em três meses⁴. A maioria (80%) dos indivíduos infectados terão sido assintomáticos²; no geral, os sinais e sintomas mais comuns terão sido artralgias, febre pouco elevada, cefaleias, exantema, conjuntivite, dor retro-orbital e mialgias⁴. Não se documentaram internamentos nem mortalidade associada.

Durante o Inverno de 2013/2014 ocorreu um novo e maior surto, na Polinésia Francesa, com cerca de 32.000 infecções estimadas, em cinco meses⁴. Novamente, não foi documentada mortalidade associada, mas foram descritas as primeiras complicações severas da infecção. Foram, assim, identificados 72 casos com sintomas neurológicos graves, entre os quais 40 com síndrome de Guillain-Barré⁴. Foi, também, neste surto reportada, pela primeira vez, a transmissão não associada ao vector.

Surtos subsequentes surgiram noutras ilhas do Oceano Pacífico, tais como a Nova Caledónia e Ilhas Cook, em 2013/2014 e Ilhas Salomão, Samoa e Fidji, já em 2015⁴.

Em Março de 2015, a infecção por vírus Zika foi identificada, pela primeira vez, nas Américas, quando um surto de doença exantemática surgiu na Baía, Salvador, Brasil. Rapidamente foram identificados vários casos em vários Estados do Brasil – em Outubro estimava-se que catorze Estados estariam envolvidos, com cerca de 1.300.000 casos. Em Janeiro de 2016 o vírus já se teria expandido por, pelo menos, vinte países ou territórios nas Américas do Sul, Central e no Norte e nas Caraíbas e um surto seria por esta altura reportado no Oeste Africano, em Cabo Verde. Ainda em 2016, surgiram os primeiros surtos na América continental, Flórida e Ásia, em Singapura. A linhagem que emergiu no Pacífico, Américas, África (Cabo Verde) e sudeste Asiático (Singapura) foi sempre identificada como sendo asiática⁵. Estudos filogenéticos sugerem que o vírus Zika foi, provavelmente, importado do Pacífico para o Brasil e, posteriormente, do Brasil para Cabo Verde⁵.

O surto de vírus Zika em Cabo Verde apresentou-se com uma magnitude sem precedentes em África. Foi, também, o primeiro surto associado à microcefalia, no continente africano⁶. Um estudo de 2017 verificou que, assumindo que o risco de microcefalia por gravidez é idêntico entre Cabo Verde e as Américas, aproximadamente 56% da população poderá ter sido infectada por vírus Zika, durante o surto. O estudo concluiu, desta forma, que cerca de metade da população de Cabo Verde foi exposta ao vírus, entre 2015 e 2016⁶.

Entre Abril de 2007 e Março de 2017, a transmissão do vírus Zika foi reconhecida pela OMS em 84 países, territórios ou regiões, a nível global. Dada a sua velocidade de expansão por todo o mundo, actualmente, esta é considerada uma doença infecciosa emergente².

A co-circulação do vírus Zika com os vírus Dengue e Chikungunya foi documentada na Polinésia Francesa e Brasil, mas ocorrerá, mais provavelmente, pelas Américas, Ásia, várias ilhas do Pacífico e África, onde o Dengue e Chikungunya são endémicos. Assim, torna-se agora claro que o Zika está a seguir os caminhos de ambos os vírus, com expansão em todos os países infestados com os mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* (Fig. 2).

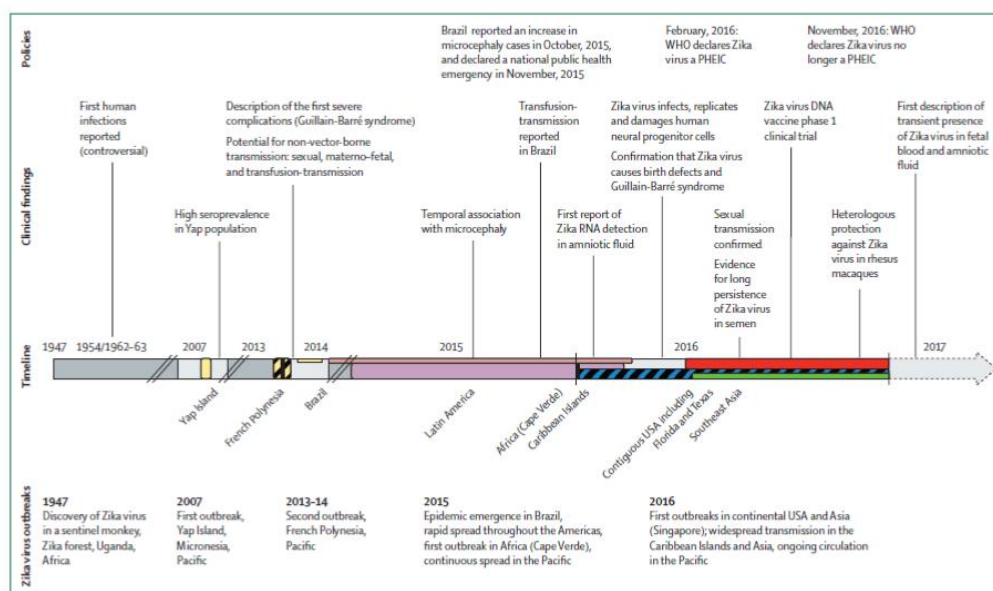


Fig. 2 – Cronologia da infecção por vírus Zika, desde 1947 até 2017 (Baud, D., *et al.* Lancet 2017: 390 (10107)).

A importação de casos para a Europa foi reportada em viajantes retornados de áreas endémicas ou epidémicas. Estas importações aumentam o risco de disseminação do vírus em áreas onde estão presentes potenciais vectores¹, especialmente, os mosquitos

supracitados. O primeiro caso importado de Zika na Europa foi reportado num viajante alemão, infectado na Tailândia em Novembro de 2013¹. Entre os países europeus, Espanha será o país com maior risco de transmissão do vírus Zika⁷, de forma autóctone, devido à presença do mosquito *Ae. Albopictus* em várias regiões e às suas extensas relações comerciais e culturais com os países da América Latina⁷.

Foi identificada uma associação entre a emergência do vírus Zika e complicações neurológicas severas. Durante o surto na Polinésia Francesa, foi observado um número inexplicavelmente elevado de casos de síndrome de Guillain-Barré nos adultos³; em Outubro de 2015, no nordeste do Brasil, notou-se uma incidência de recém-nascidos com microcefalia nas mesmas áreas onde a infecção teria sido documentada³. Assim, a infecção por vírus Zika tornou-se a primeira doença infecciosa major relacionada com defeitos humanos à nascença a ser descoberta, em mais de metade de um século.

Relação entre a infecção por vírus Zika e microcefalia como uma PHEIC

No Brasil, o número de casos reportados de microcefalia associada à infecção por vírus Zika aumentou de forma tão exponencial que levou à sua declaração, pelo Ministério da Saúde, como uma emergência de saúde nacional, no dia 11 de Novembro de 2015⁷.

A OMS declarou a associação entre a infecção por vírus Zika e a microcefalia e outras alterações neurológicas como uma PHEIC no dia 1 de Fevereiro de 2016⁷. É importante reconhecer que esta declaração teve por base o aumento de notificações de microcefalia no Brasil, entre o final de 2015 e início de 2016 e a sua possível relação com a infecção por vírus Zika na gravidez e não, o surto exponencial de Zika, *per se*. A infecção clínica por Zika não seria, provavelmente, uma causa de declaração de PHEIC, uma vez que provoca um quadro de doença assintomática ou ligeira. Desta forma, o propósito da declaração não foi o de impedir a expansão do surto, mas sim o de estimular a acção global a definir a natureza da relação e identificar medidas apropriadas de saúde pública para diminuir o seu risco, especialmente, em mulheres grávidas⁷.

A remissão do título de PHEIC ocorreu nove meses depois, no dia 18 de Novembro do mesmo ano⁷. No entanto, o Zika e suas consequências permanecem agora como um problema desafiante de saúde pública, com necessidade de desenvolvimento de um programa de trabalho com recursos dedicados ao seu controlo⁷.

Importação de casos de infecção por vírus Zika do Brasil para Portugal

Em Junho de 2015, a infecção por vírus Zika foi, pela primeira vez, detectada serologicamente, em Portugal, num casal, com cerca de sessenta anos e sem antecedentes pessoais relevantes, regressado do Estado do Ceará, onde permaneceu durante duas semanas⁸. Ambos desenvolveram febre e artralrias. A febre durou três dias, com boa resposta ao acetaminofeno e ibuprofeno; as artralrias eram, especialmente, localizadas nas mãos e joelhos e duraram até à admissão hospitalar.

Ao quarto dia do quadro sintomático, surgiu exantema macular sem prurido. Ambos reportaram anorexia, com perda de peso e um dos doentes referiu, ainda, astenia. Ao décimo primeiro dia do quadro, aquando da admissão hospitalar do casal em Portugal, ambos se encontravam com um aspecto doente, com mucosas secas e exantema nas extremidades. Ao exame laboratorial, destacavam-se, apenas, níveis elevados de proteína C reactiva e ligeiramente elevados de aminotransferases. Foi requisitado um diagnóstico específico para os vírus Dengue, Zika e Chikungunya. Verificaram-se níveis de IgM positivos para o vírus Zika em ambos os doentes. Ambos recuperaram bem e sem complicações⁸.

No final do ano de 2015, o vírus Zika foi, também, detectado nas amostras de urina de dois doentes portugueses, após visitarem os Estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo⁸.

Por forma a aumentar a vigilância e detectar os casos importados de Zika, torna-se vital uma consciencialização dos médicos, em Portugal, para a inclusão do vírus Zika, juntamente com os vírus Dengue e Chikungunya, em diagnósticos diferenciais para doentes com síndromes febris e erupção cutânea com história de viagem compatível.

A expansão rápida e mantida do vírus Zika nas Américas e Pacífico aumenta a probabilidade de importação para a Europa, apresentando Portugal um risco aumentado, dadas as suas relações com o Brasil e o elevado nível de comércio e viagens mantidos entre os dois países⁸. Para além disso, a ilha da Madeira é a única região da União Europeia com população estabelecida de *Aedes aegypti*, detectada, pela primeira vez, em 2004. Oito anos depois, em 2012, um surto de Dengue foi relatado na Madeira, com provável importação da Venezuela, que é também um dos países com surto de Zika conhecido. Desta forma, deve ter-se em consideração uma possível associação epidemiológica da infecção por vírus Zika numa região com epidemias anteriores de Dengue, como é o caso da ilha da Madeira⁸.

Vários factores podem contribuir para sobre ou subestimar o *disease burden* da infecção por vírus Zika¹.

Por um lado, a maioria dos países com risco de infecção tem escassos meios laboratoriais para a detecção do vírus e o transporte de amostras para outros países é um processo difícil e moroso. Mesmo nos países com capacidades laboratoriais, o vírus Zika, geralmente, não está presente na lista de arbovírus rotineiramente pesquisados. Acrescenta-se ainda o facto de o vírus causar, na maioria das vezes, doença ligeira ou, mesmo, infecção assintomática, pelo que os doentes não procuram assistência médica; e, quando pretendem fazê-lo, muitas vezes há um pobre acesso aos cuidados médicos, por, na maioria das vezes, se tratarem de países pouco desenvolvidos. Todos estes factores poderão contribuir para subestimar a incidência da infecção por vírus Zika¹.

Por outro lado, o *disease burden* pode ser também sobrestimado¹, uma vez que resultados de serologias e testes moleculares falsos positivos são passíveis de ocorrer; reacções cruzadas com outros flavivírus podem sobrestimar a prevalência da infecção em áreas endémicas para os mesmos.

Transmissão

O vírus Zika, à semelhança de outros vírus do género *flavivirus*, é mantido na natureza num ciclo silvático que envolve primatas e espécies de mosquitos do género *Aedes*, e num ciclo urbano onde o ser humano é hospedeiro e reservatório do vírus⁴. Estes mosquitos também transmitem os vírus Dengue, Chikungunya e o da febre amarela.

A transmissão do vírus Zika ocorre, sobretudo, pela via vectorial, através da picada de mosquitos do género *Aedes*. Foram identificadas duas espécies de mosquitos relacionadas com os surtos supracitados: *Aedes Aegypti* e *Aedes albopictus* – ambas distribuídas pelos mundos tropical e subtropical, contando as áreas infestadas com uma população com cerca de 3,6 biliões de indivíduos⁵.

Apesar do referido principal modo de transmissão, foram já documentados casos de transmissão perinatal, conhecidos como casos de infecção *non-vector-born*. Este modo de transmissão foi documentado, pela primeira vez, durante o surto na Polinésia Francesa, em 2013; subseqüentemente, foi confirmada, pela primeira vez, durante o surto no Brasil⁵.

Pode ocorrer durante a gestação, com a passagem do vírus através da placenta, ou durante o parto, em mães infectadas por vírus Zika.

Apesar de este tipo de transmissão ter já sido descrito para os vírus Dengue e West Nile, não se conhecem outros flavivírus com efeitos teratogénicos.

A transmissão perinatal não ocorrerá em todas as mulheres grávidas infectadas com vírus Zika e a infecção congénita não será sintomática em todos os fetos expostos⁵, similarmente ao Citomegalovírus e à toxoplasmose; as frequências exactas de transmissão vertical e infecção congénita permanecem por ser identificadas⁵. Mulheres que vivem em áreas com circulação do vírus devem evitar a gravidez⁵; mulheres que não vivem em áreas endémicas devem ser aconselhadas a não viajar para estas áreas aquando da gravidez⁵; e todas as mulheres grávidas devem evitar contacto sexual com parceiros com os mesmos riscos de exposição⁵. Estas recomendações são empíricas, baseadas na detecção de ARN viral até seis meses após exposição no sémen e duas semanas após exposição no tracto genital feminino⁵.

A transmissão pelo leite materno ainda não foi documentada; no entanto, o vírus foi já identificado em leite materno, com partículas virais em títulos elevados em leite de mães sintomáticas³.

A transmissão sexual foi, inicialmente, suspeitada em 2008, quando um cientista infectado no Senegal transmitiu o vírus à sua esposa após regressar aos Estados Unidos da América; e em 2013, quando foi identificada a presença do vírus no sémen de um doente infectado na Polinésia Francesa⁵. A partir daí, este tipo de transmissão foi documentado quando indivíduos que vivem em áreas não endémicas são infectados após a prática de relações sexuais com parceiros regressados de áreas endémicas⁵. O efeito do vírus Zika na fertilidade masculina é desconhecida, mas sabe-se que a transmissão sexual do vírus pode ter um impacto na reprodução medicamente assistida e em bancos de gâmetas ou embriões⁵.

A transmissão sanguínea foi suspeitada durante o surto na Polinésia Francesa, onde o ARN viral foi detectado em 2,8% de dadores de sangue assintomáticos⁵; foi, posteriormente, confirmada no Brasil, em 2016⁵. Em 2017, dadores de sangue assintomáticos, mas com ARN viral positivo foram identificados na Flórida e no Texas⁵.

Manifestações clínicas

A maior causa de preocupação mundial não é o efeito directo que o vírus Zika tem nos indivíduos infectados, uma vez que a maioria são assintomáticos⁹. Apenas 20% dos doentes experienciam um quadro sintomático, que se desenvolve após um período de incubação de três a doze dias (Fig. 3).

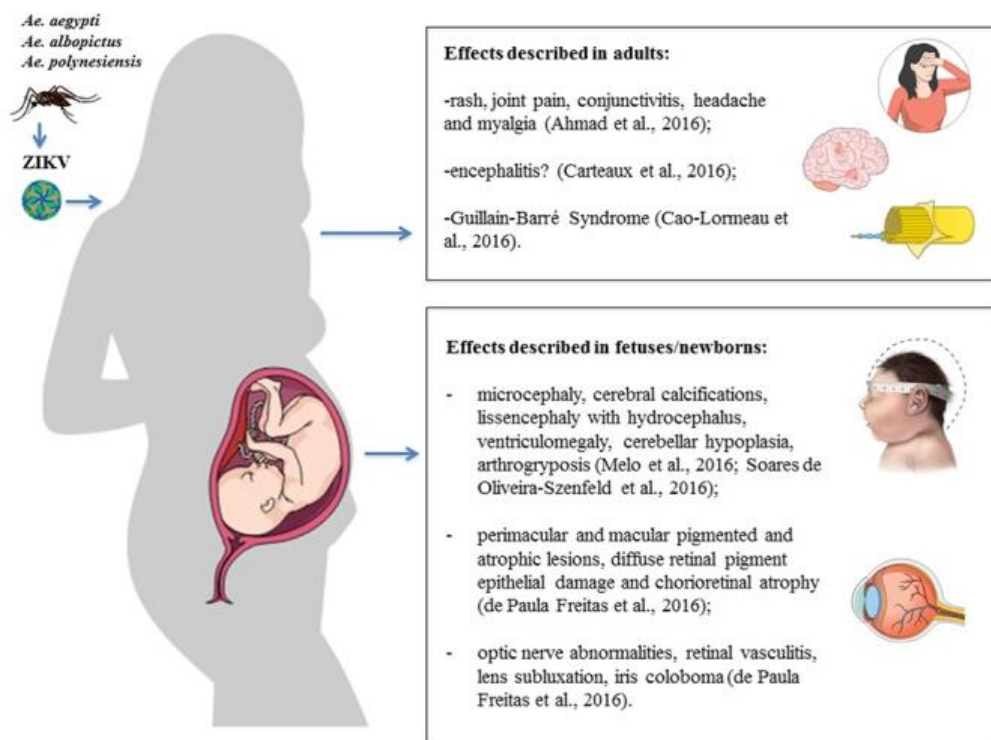


Fig. 3 – Manifestações clínicas e consequências da infecção por vírus Zika (Tsakiri, S., *et al.* Texas Medicine 2017, 113(8):e1.).

A doença por vírus Zika manifesta-se por um quadro de doença ligeira e que, entre dois a sete dias, se auto-limita. Compreende sintomas *influenza-like*, que podem incluir exantema (predominantemente maculopapular e pruriginoso), febre ligeira (37,8-38,5°C), artrite ou artralgia, conjuntivite não-purulenta, mialgia, cefaleia, dor retro-ocular e vômitos⁴. Apesar de o quadro descrito ser muito semelhante ao provocado pelas restantes infecções por arbovírus, alguns sintomas são mais sugestivos de infecção por vírus Zika, nomeadamente, hiperémia conjuntival, exantema e ausência de febre. A erupção de exantema macular e papular, presente em mais de 90% dos doentes sintomáticos, permanece como principal sintoma clínico que caracteriza a infecção por vírus Zika².

Não há evidência de que as mulheres grávidas sejam mais susceptíveis à infecção por vírus Zika do que as mulheres não-grávidas¹⁰; paralelamente, os sintomas reportados são semelhantes em ambos os casos, sendo, a maioria, assintomáticas.

A grande causa de preocupação⁹ são as complicações da infecção: a síndrome de Guillain-Barré, no adulto e as malformações congénitas, no recém-nascido, que irão ser adiante especificadas.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico do vírus Zika permanece complexo, muito devido à similaridade de apresentação clínica com outras infecções por arbovírus, nomeadamente Dengue e Chikungunya². Acresce o facto de estes vírus circularem nas mesmas áreas geográficas, o que pode resultar num número subestimado de casos de Zika durante períodos de co-epidemias. Na maioria das vezes, os doentes são, inicialmente, diagnosticados como tendo uma infecção por vírus Dengue, pelo que o diagnóstico diferencial se torna desafiante².

A nível laboratorial, já foram documentadas variadas alterações, incluindo leucopénia, trombocitopenia, bilirrubinúria e aumento dos níveis de transaminases; no entanto, a sua incidência é desconhecida e estas alterações são comuns em várias outras infecções virais¹. Ainda assim, recomenda-se a realização de um hemograma completo para todos os casos suspeitos de infecção por Zika, para diagnóstico diferencial¹.

A evolução da infecção pode ser dividida numa fase aguda/virémica, entre os dias zero e cinco após o início dos sintomas e, numa fase de convalescença, quando a virémia usualmente desaparece e surgem os anticorpos IgM e IgG¹⁰. O diagnóstico de rotina específico da infecção por vírus Zika compreende, assim, um diagnóstico molecular, com detecção dos ácidos ribonucleicos virais pela técnica de RT-PCR em tempo real, durante a fase aguda/virémica e um diagnóstico serológico, com detecção de anticorpos IgM e IgG pela técnica de MAC-ELISA, durante a fase de convalescença¹⁰.

Em alguns casos de infecção materna por vírus Zika, o diagnóstico é estabelecido de forma retrospectiva e confirmado através de técnicas serológicas, após a doente reportar a existência de exantema maculopapular durante a gravidez¹¹.

O Centro de Estudos de Vectores e Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (CEVDI/INSA) desenvolveu e padronizou o diagnóstico laboratorial de Zika em 2007 e já identificou vários casos de importação do vírus para o território português⁴.

Diagnóstico Molecular

A detecção do ARN viral pode ser realizada em fase aguda¹⁰. Uma vez que o período de virémia é curto, a OMS recomenda o teste de reacção de polimerase em cadeia por transcriptase reversa (RT-PCR) no sangue, plasma e soro, até três dias após início dos sintomas; na saliva, até cinco dias; ou até catorze dias na urina¹⁰. Tendo em conta que a virúria prolonga o período de detecção do vírus, a urina torna-se numa amostra importante, devendo complementar qualquer uma das restantes amostras quando enviadas ao laboratório.

Um resultado positivo, por biologia molecular, confirma a suspeita clínica⁴. No entanto, o período de virémia é curto e os seus níveis são, geralmente, pouco elevados, o que dificulta o isolamento viral de amostras clínicas; assim, um resultado negativo com suspeita clínica deve ser reavaliado ou sujeito a confirmação posterior por serologia⁴.

Para recém-nascidos com possível infecção congénita por vírus Zika, deve realizar-se um teste molecular de RT-PCR nos primeiros dois dias após nascimento, no soro e na urina, e um teste serológico de IgM no soro⁵.

Diagnóstico Serológico

A detecção dos anticorpos anti-Zika pode ser efectuada no soro, geralmente, a partir do terceiro (IgM) e quarto (IgG) dia após início dos sintomas⁴. Os anticorpos IgM persistem, pelo menos, durante três meses e os IgG, provavelmente, para sempre⁴.

Podem ocorrer reacções serológicas cruzadas entre Zika e outros flavivírus, assim como entre Zika e vacinas contra flavivírus, em indivíduos que vivem em áreas endémicas¹⁰.

Um resultado negativo por serologia exclui o contacto com Zika e outros flavivírus; um resultado positivo tem de ser avaliado com nova amostra e titulação para outros flavivírus⁴.

A SÍNDROME CONGÊNITA ZIKA

Introdução

É a primeira vez que uma infecção transmitida por um mosquito é associada a malformações congênitas severas no ser humano¹². Esta infecção pode, assim, ser transmitida, além de outras formas, durante o período pré-natal, através de uma grávida para o feto.

Apesar de a transmissão vertical do vírus Zika apresentar um potencial de dano de múltiplos órgãos fetais¹³, ao contrário de outros agentes patogénicos congénitos apresenta um particular neurotropismo⁵, tendo já vários estudos demonstrado a relação entre a infecção e anormalidades a nível cerebral¹⁴. Sabe-se que a transmissão vertical, através da placenta, permite que o vírus atinja células-alvo no cérebro em desenvolvimento, nomeadamente, as células progenitoras neuronais e as células da glia, o que provoca a sua morte celular e diminuição da sua proliferação, resultando num desenvolvimento cerebral alterado¹⁵. Foi já identificado ARN viral no fluido amniótico, tecido cerebral fetal e placenta, sangue e outros tecidos, indicando a passagem do vírus através da placenta. Estudos experimentais recentes demonstram que o vírus induz a morte celular em células estaminais neuronais humanas, impede a formação de neuroesferas, reduz o crescimento de organóides e reduz a proliferação celular¹⁴. Relatam-se ainda evidências de estudos em modelos animais que evidenciaram genoma de ARN viral em diversos tecidos de ratinhos recém-nascidos, especialmente, no cérebro, com malformações corticais, redução do número de células, diminuição da espessura cortical, restrição do crescimento intra-uterino, e diminuição do comprimento do esqueleto, do diâmetro biparietal e do peso do crânio¹⁴. Juntos, todos estes estudos suportam uma relação causal entre a infecção por vírus Zika e anormalidades cerebrais, reforçando a ideia de que o agente não causa, apenas, microcefalia, mas uma síndrome congénita.

No entanto, o espectro completo destas anomalias ainda não foi delineado. Ainda assim, um fenótipo distinto, comportando uma constelação de anomalias que tem tanto de consistente como de única, terá emergido – a Síndrome Congénita Zika (SCZ)¹⁶. O reconhecimento pelos pediatras deste fenótipo pode permitir uma avaliação etiológica

apropriada e investigação clínica oportuna, determinando, assim, um *follow-up* e cuidados continuados apropriados¹⁶.

Em relação a uma possível caracterização de consequências específicas da infecção viral, durante diferentes estádios do desenvolvimento fetal e pós-natal e carecendo da realização de mais estudos para melhor pormenorização, sabe-se que, ao infectar o feto nestes diferentes estádios, o vírus pode causar dois tipos diferentes de SCZ¹³. No primeiro trimestre, a especificidade neuronal do vírus pode resultar num dano cortical severo causado por invasão directa e lesão preferencial das células neuronais progenitoras, alterando o curso da normal proliferação e migração neuronal¹³. Por outro lado, a infecção tardia na gestação está associada a anormalidades cerebrais provocadas por alterações isquémicas no corpo caloso, tálamo, hemisférios cerebrais e tronco cerebral, levando a atrofia do parênquima cerebral e múltiplas calcificações parenquimatosas¹³. Também a presença de ventriculomegália ou hidrocefalia estão geralmente associadas a uma infecção viral tardia¹³. Um estudo recente demonstrou, ainda, que o risco de desenvolvimento de microcefalia é de 1 a 13% no primeiro trimestre de gravidez, em casos de infecção materna por vírus Zika.

As alterações mais severas descritas estão associadas a malformações do desenvolvimento cortical, nomeadamente, polimicrogíria, o espectro da lisencefalia-paquigíria e atrofia parenquimatosa severa¹³.

Assim, as características clínicas da SCZ são a consequência de um dano neurológico directo e perda severa de volume intracraniano¹⁶. Distinguem-se componentes estruturais, que incluem alterações da morfologia do crânio, anomalias do crânio, anomalias oculares e contracturas congénitas e componentes funcionais, que se relacionam, fundamentalmente, com o prejuízo neurológico.

Já terão sido reportados restrição do crescimento intrauterino e baixo peso à nascença em crianças com provável infecção por vírus Zika; no entanto, a sua relação com o fenótipo da SCZ e mecanismo patogénico ainda não foram determinados¹⁶.

Apesar de várias componentes desta síndrome serem compartilhadas com outras infecções congénitas, nomeadamente alterações cognitivas, sensoriais e motoras, foram descritas cinco características que são raramente verificadas nas restantes infecções, sendo talvez mesmo específicas da infecção por vírus Zika: microcefalia severa com colapso parcial do crânio, córtex cerebral fino com calcificações subcorticais, cicatrizes

maculares e *mottling* pigmentar focal na retina, contracturas congénitas e hipertonia precoce marcada, com sintomas de envolvimento extrapiramidal¹⁶.

Em Março de 2017, a OMS registou 2.656 casos de SCZ, em 31 países⁵.

Alteração da morfologia do crânio

Tipicamente, os fetos afectados apresentam perímetros cefálicos diminuídos, *in útero* e após o nascimento (Fig. 4).

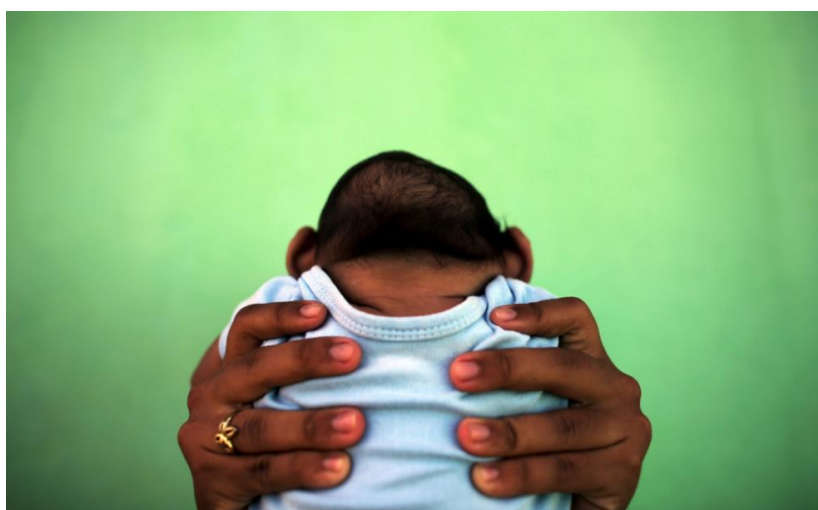


Fig. 4 – Criança com microcefalia (visão posterior), em

<http://s.newsweek.com/sites/www.newsweek.com/files/2016/05/11/zika-virus-study-birth-defects.jpg>

Habitualmente existe, ainda, uma desproporção crânio-facial extrema, com face larga em comparação com o tamanho diminuído do crânio e, também, depressão dos ossos frontal e parietais, podendo haver sobreposição dos mesmos. É, também, comum observar um padrão de *cutis girata*, que se caracteriza pela existência de pregas de couro cabeludo causadas pelo crescimento contínuo da pele, ao mesmo tempo que se dá um desaceleramento do desenvolvimento do crânio¹².

A microcefalia define-se como um desenvolvimento defeituoso do cérebro, caracterizado por uma diminuição significativa da circunferência fronto-occipital ao nascimento, com, pelo menos, dois desvios-padrão abaixo da média para a idade gestacional e género¹⁴ (Fig. 5).

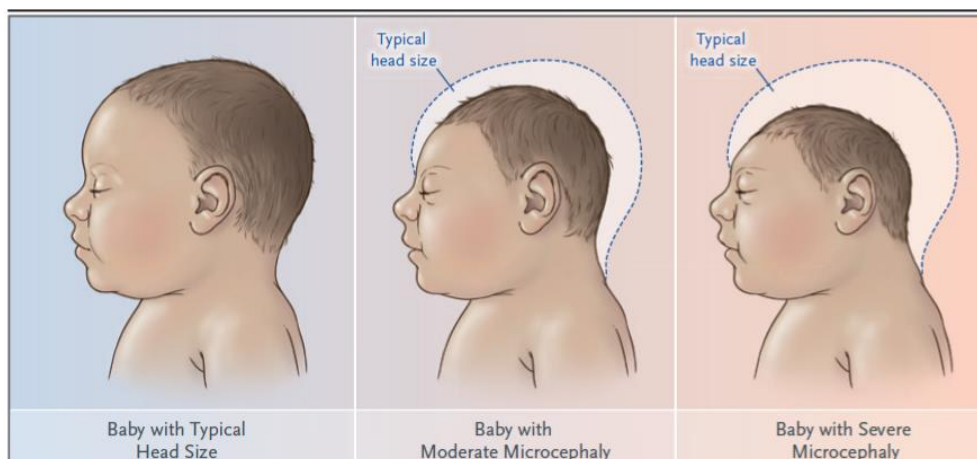


Fig. 5 – Recém-nascidos com microcefalia moderada ou severa, associada a infecção materna por vírus Zika, comparados com um recém-nascido saudável (Petersen, L., *et al.* NEJM 2017, 374(16)).

A microcefalia pode ser congênita/primária ou pós-natal/secundária¹⁴.

A microcefalia primária pode ocorrer, especialmente, pelas 34 semanas de gestação e pode ser causada por uma proliferação neuronal diminuída ou apoptose acelerada, levando a uma simplificação do padrão de circunvoluções cerebrais¹⁴. Pode, por outro lado, ocorrer associada a uma estrutura cerebral anormal, devido a um defeito na migração neuronal, entre os terceiro e quinto meses de gestação – incluindo, assim, microlisencefalia, lisencefalia, polimicrogíria, entre outras alterações. Entre as várias causas possíveis para o desenvolvimento de microcefalia primária encontram-se causas genéticas, sindrômicas, danos disruptivos, exposição a substâncias tóxicas, malnutrição materna severa e infecções intra-uterinas, tais como toxoplasmose, rubéola, Citomegalovírus (CMV), Herpes Simplex e sífilis¹⁴.

A microcefalia secundária pode ocorrer entre um a dois anos após o nascimento, sobretudo devido a danos adquiridos do sistema nervoso central ou a distúrbios genéticos ou metabólicos progressivos que afectam o crescimento cerebral pós-natal¹⁴.

Existem evidências de que a microcefalia congênita possa ser acompanhada por achados consistentes com uma sequência de disrupção do cérebro fetal¹⁶, um processo no qual, após um desenvolvimento normal do cérebro, no início da gestação, se dá o colapso do desenvolvimento do crânio, resultante de perda do volume cerebral e diminuição da pressão intracraniana. Esta sequência não é específica de qualquer agente etiológico, não sendo única à SCZ¹⁶; é caracterizada por severa microcefalia, sobreposição das suturas

cranianas, proeminência do osso occipital e enrugamento da pele do couro cabeludo, em adição a um prejuízo neurológico severo¹⁶.

Já foi reportada uma desaceleração do crescimento do crânio em bebês com um perímetro cefálico normal à nascença, levando ao desenvolvimento de microcefalia após o nascimento⁵. Um estudo do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), no Brasil, descreveu treze bebês com testes positivos para o IgM do vírus Zika e que não apresentavam microcefalia ao nascimento¹⁷; mais tarde, desenvolveram anomalias cerebrais, incluindo diminuição do volume cerebral, malformações corticais, ventriculomegália e calcificações subcorticais. O crescimento do crânio começou a desacelerar por volta dos cinco meses e onze das crianças acabaram por desenvolver microcefalia. Com base no referido estudo, o CDC declarou, num comunicado de imprensa, que a prevalência de bebês com defeitos ao nascimento relacionados com o vírus Zika pode aumentar no primeiro ano de vida¹⁷.

Não é possível evidenciar o perímetro cefálico como principal marcador de alteração do desenvolvimento cerebral entre bebês com infecção por vírus Zika. Enquanto vários estudos demonstraram uma grande incidência de diminuição do perímetro cefálico, outros estudos documentam perímetros cefálicos normais em crianças com possível infecção, podendo ser verificadas muitas outras alterações cerebrais, na ausência de microcefalia. Estes achados indicam a necessidade de uma maior definição das características do crânio e desenvolvimento de recomendações para follow-up, mesmo na ausência de alteração do perímetro cefálico.

Apesar de ainda não ter sido estabelecida nenhuma correlação entre a altura em que se dá a infecção e a severidade do fenótipo, o *timing* entre os surtos de infecção pelo vírus e o aparecimento de microcefalia, no Brasil e na Polinésia Francesa, indicam que o maior risco de microcefalia se encontra no primeiro trimestre gestacional, quando se documentam os valores mais negativos de z-score do perímetro cefálico³. Verifica-se, ainda, que a infecção materna ocorre, mais frequentemente, entre o final do primeiro e início do segundo trimestres, com a maioria dos casos reportados entre as 7ª e 13ª semanas de gestação, com alguns casos documentados tão tardiamente quanto às 18 semanas³.

Anomalias cerebrais

A microcefalia pode ser representada como a “ponta do *iceberg*” no espectro de alterações cerebrais provocadas pela infecção congénita por vírus Zika, como consequência do dano directo no sistema nervoso central¹¹ – *vide* Diagnóstico Imagiológico.

Anomalias oculares

Vírus Zika pode atingir várias estruturas oculares através do cérebro, por transporte retrógrado através do tracto do nervo óptico, ou pode expandir-se, de forma hematogénea, através da barreira entre o sangue e a retina¹⁸.

As anomalias oculares foram descritas, pela primeira vez, em 2016, no Brasil, em três recém-nascidos com microcefalia e calcificações cerebrais e respectivas mães infectadas por vírus Zika⁹. As mães não apresentavam alterações oftalmológicas, mas os seus bebés apresentavam pigmentação grosseira da mácula e ausência de reflexo foveal.

Desde então, foram reportadas variadas anomalias oculares em crianças com infecção pré-natal por vírus Zika, nomeadamente anomalias estruturais (em particular microftalmia e coloboma¹⁶), atrofia cório-retiniana, pigmentação focal grosseira da retina, cataratas, calcificações intraoculares e anomalias do nervo óptico, com potencial risco de cegueira¹⁶.

As lesões da retina são, geralmente, as alterações mais frequentemente documentadas, nomeadamente a atrofia cório-retiniana e a pigmentação grosseira, geralmente na região macular¹⁶.

Estes achados correlacionam-se, de forma bastante significativa, com a infecção materna no primeiro trimestre e perímetro cefálico diminuído ao nascimento¹⁶.

Assim, o diagnóstico de infecção congénita por vírus Zika é presumível em casos de microcefalia e anomalias oculares. Torna-se necessário, deste modo, considerar uma avaliação oftalmológica em todos os bebés nascidos em áreas endémicas para vírus Zika, por forma a identificar lesões congénitas associadas à infecção e, assim, confirmar o diagnóstico por RT-PCR na fase aguda da doença¹⁹.

Contracturas congénitas

As contracturas congénitas foram documentadas em fetos e em crianças com infecção congénita por vírus Zika, envolvendo uma ou várias articulações (artrogripose)¹⁶. Verifica-se, ainda, que estas contracturas estão, frequentemente, presentes em ambos os membros superiores e inferiores¹⁴ (Fig. 6).



Fig. 6 - Recém-nascido com microcefalia e artrogripose nos membros superiores e inferiores (Miranda-Filho D., *et al. Am J Public Health* 2016, 106(4)).

O mecanismo específico provocador das contracturas não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que a sua patogénese se relaciona com factores neurogénicos que afectam o tracto córtico-espinhal, causando anormalidades motoras fetais que provocam diminuição dos movimentos fetais e, consequentemente, contracturas¹⁶.

Sequelas neurológicas e prognóstico

Ainda é relativamente escassa a informação acerca de resultados médicos e de desenvolvimento a longo prazo em crianças infectadas com vírus Zika¹⁶.

Existem já evidências de que as consequências da microcefalia dependem das anormalidades cerebrais associadas, podendo estender-se, desde pequenas alterações do desenvolvimento, a severos déficits motores e intelectuais.

Alguns dos recém-nascidos infectados irão permanecer assintomáticos, ou desenvolverão sintomas *minor*, mais tardiamente⁵. No entanto, foram já documentados, entre recém-nascidos com microcefalia e com infecção congénita por vírus Zika, variados achados neurológicos anormais, nomeadamente espasticidade, hiperreflexia, irritabilidade manifestada por choro intenso, disfagia, tremores e convulsões¹⁴. A maioria dos recém-nascidos apresenta baixo peso ao nascer (inferior a 2.500 g), o que, só por si, pode inibir o crescimento e desenvolvimento cognitivo, facilitando o surgimento de doenças crónicas durante a vida¹⁴.

Diagnóstico imagiológico

A ecografia permanece como o método de escolha de eleição para a avaliação fetal da infecção congénita por vírus Zika, durante a gravidez e após o nascimento¹¹. A ecografia deveria ser realizada imediatamente após suspeita de infecção, ou durante a avaliação de mulheres grávidas em áreas epidémicas de elevado risco¹¹. Para uma melhor avaliação da extensão de lesões cerebrais encontradas, a ecografia pode ser complementada pela ressonância magnética nuclear (RMN)¹¹.

Após o nascimento, os exames imagiológicos disponíveis são a ecografia transfontanelar (através da fontanela anterior ou bregmática), a tomografia computadorizada (TC) e a RMN pós-natal¹¹.

A ecografia transfontanelar é um método de imagem de fácil acesso que pode ser utilizado para a avaliação inicial dos recém-nascidos com microcefalia em regiões endémicas¹³. Pode providenciar pistas que sugerem a infecção congénita por vírus Zika como causa da microcefalia, despistar a extensão e severidade das alterações do sistema nervoso central e, ainda, demonstrar possíveis complicações no *follow-up*¹³. No entanto, nos casos de microcefalia severa, a fontanela anterior está, frequentemente, diminuída ou mesmo fechada, o que pode tornar o exame mais difícil.

Para além da microcefalia, a TC e a RMN pós-natal podem permitir a avaliação do desenvolvimento de achados adicionais no sistema nervoso central e já foi identificado um variado espectro de anomalias, que inclui: calcificações multifocais no córtex e substância branca subcortical, ventriculomegália, diminuição da espessura do córtex com padrões anormais de circunvoluções cerebrais, hipoplasia ou mesmo ausência do corpo

caloso, mielinização diminuída e hipoplasia do cerebelo ou do vérmis cerebelar⁸. Estes exames de imagem permitem, ainda, observar uma pequena fontanela anterior e o encerramento precoce das suturas cranianas¹¹.

A TC tem uma elevada sensibilidade para a identificação de calcificações cerebrais que não são encontradas através da ecografia transfontanelar¹¹. Estas calcificações constituem um achado recorrente nos casos de microcefalia associada à infecção pré-natal por vírus Zika. Apresentam uma distribuição, maioritariamente, subcortical, que surge, assim, como uma característica típica da infecção congénita por vírus Zika, contrariamente à distribuição periventricular nas infecções por CMV ou toxoplasmose¹³. Adicionalmente, algumas doenças genéticas, como a síndrome de Aicardi-Goutières, podem também apresentar calcificações cerebrais neonatais, com diferentes áreas de distribuição¹³.

Apesar de as deformidades do crânio serem melhor avaliadas com TC, a RMN pode também ser um bom método de avaliação¹¹. Estas alterações parecem ser secundárias a uma perda de volume do parênquima cerebral, causada por extenso dano cerebral, o que resulta num colapso dos ossos frontal e parietais¹¹.

Diagnóstico diferencial

As crianças com suspeita de infecção congénita por vírus Zika devem ser sujeitas a uma avaliação extensa e multidisciplinar, uma vez que do diagnóstico diferencial desta síndrome fazem parte etiologias infecciosas, genéticas e cromossómicas¹³. Assim, devem ser realizados exames laboratoriais e genéticos, mas, também, exames de imagem neurológicos¹³.

Em relação às etiologias infecciosas, a microcefalia pode ocorrer em infecções congénitas provocadas por outros vírus¹⁶, nomeadamente o grupo TORCH¹² – toxoplasmose, rubéola, CMV, Herpes-Simplex, sífilis e vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Achados clínicos adicionais, como hepatomegália, petéquias ou outras lesões cutâneas, podem ajudar a diferenciar estas infecções da infecção por vírus Zika, na qual não estão presentes¹²; por outro lado, não foram encontradas, ainda, alterações laboratoriais hematológicas, hepáticas ou renais nas crianças com esta infecção congénita.

Os achados cerebrais entre as infecções congénitas por CMV e por vírus Zika são os mais semelhantes; no entanto, o fenótipo de sequência de interrupção do cérebro fetal raramente foi decrito no CMV congénito. Por outro lado, na infecção por vírus Zika pode verificar-se a presença de alterações imagiológicas cerebrais numa fase precoce da gravidez, enquanto na infecção por CMV estes achados estão raramente presentes antes das vinte semanas²⁰.

Também a disgenésia do corpo caloso, incluindo agenésia completa ou parcial e hipoplasia, assim como as malformações do desenvolvimento cortical, não estão, frequentemente, presentes nas infecções por agentes do grupo TORCH¹³.

As alterações visuais podem estar presentes em todas as infecções congénitas pelos agentes virais supracitados; no entanto, na infecção por vírus Zika podem, ainda, estar presentes alterações auditivas, em contraste com as infecções congénitas por toxoplasmose e sífilis¹².

Em relação à etiologia genética, do presente diagnóstico diferencial fazem ainda parte a síndrome de Aicardi-Goutières e a síndrome Pseudo-TORCH, bem como mutações nos genes JAM3, NDE1 e ANKLE2⁸.

No diagnóstico diferencial da microcefalia provocada por vírus Zika é, também, importante considerar os casos de assimetrias crânio-faciais congénitas transitórias e moldagem craniana, que podem mimetizar a microcefalia congénita²¹. Assim, a exclusão clínica destas entidades também poderá ser uma medida de primeira linha, com boa relação de custo-efectividade na marcha diagnóstica da microcefalia²¹.

Assim como noutras infecções do sistema nervoso central, estudos imagiológicos seriados serão importantes para demonstrar a progressão dos achados. Adicionalmente, sendo a infecção por vírus Zika uma nova entidade, a aplicação de diferentes modalidades imagiológicas poderá ser vantajosa para o *follow-up* e para descobrir novas informações sobre a doença e suas consequências.

Falhas no conhecimento

É conhecida a transmissão materno-fetal do vírus Zika e a associação entre a infecção e as malformações confirmadas na SCZ.

No entanto, ainda permanecem muitas questões que devem ser avaliadas e compreendidas^{12,16}. Qual é a percentagem de transmissão entre as mães infectadas e respectivos fetos? Qual é a percentagem de fetos infectados que irão desenvolver malformações? Quais são as sequelas a longo prazo para os recém-nascidos infectados sem alterações detectáveis ao nascimento? Poderão os marcadores de infecção fetal ou marcadores preditivos de síndrome congénita ser identificados no sangue periférico materno? Qual é o espectro total de anomalias associadas à síndrome, incluindo aquelas não relacionadas com microcefalia? Qual é a frequência de abortos espontâneos, a média de nados-vivos e a esperança de vida dos recém-nascidos afectados? Como é que as crianças afectadas evoluem, em termos neurocognitivos e de habilidades motoras?

Desta forma e, apesar da exponencial evolução de conhecimento acerca da doença por vírus Zika e respectiva síndrome congénita, será ainda necessária a realização de mais estudos para melhor pormenorização.

Agradecimentos

Gostava de agradecer à minha orientadora de tese, Professora Doutora Emília Valadas, por ter aceite o meu pedido, por toda a atenção e ajuda ao longo da elaboração do trabalho, pela enorme paciência para me receber e rever várias versões do texto e, não menos importante, por me ter apresentado um lindo país, de seu nome Cabo Verde.

À Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, dirigida pela Prof.^a Doutora Emília Valadas, por ter aceite a minha candidatura para realização da tese.

Ao Hugo Caldeira, secretário da Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, pela disponibilidade, ajuda na obtenção de artigos e forma acolhedora com que sempre me recebeu.

À Dra. Edna Moniz, pediatra no Hospital Dr. Agostinho Neto, cidade da Praia, Cabo Verde, pela inspiração para realizar este trabalho, no Verão de 2016, durante o meu estágio de quatro semanas (Prática Clínica Tutorial - África) neste Hospital.

À Professora Maria João Alves, do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, pelos artigos que me cedeu aquando da decisão do tema do trabalho, e que me entusiasmaram para a sua realização.

Ao meu Pai e à minha Mãe, pelo apoio incondicional desde sempre, e por nunca terem deixado de acreditar no meu sonho de pequenina.

Ao meu Avô e à minha Avó, que me acompanharam de perto e apoiaram ao longo do curso, e que sempre foram para mim dois exemplos a seguir.

Ao meu irmão e à minha irmã, por estarem sempre comigo e por me suportarem nos melhores e piores momentos.

À grande família que a faculdade me deu, porque são os melhores amigos que poderia pedir, e porque sem eles não teria tido um percurso tão feliz na FML.

A todos, o meu maior obrigada.

Bibliografia

1. Musso, D., Gubler, D. (2016). Zika virus. *Clinical Microbiology Reviews*. 29(3): 487-524.
2. Hamel, R., Liégeois, F., Wichit, S., Pompon, J., Diop, F., Talignani, L., Thomas, F., Desprès, P., Yssel, H., Missé, D. (2016). Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interaction. *Microbes and Infection*. 18(7-8): 441-9.
3. Petersen, L., Jamieson, D., Powers, A., Honein, M. (2016). Zika virus. *The New England Journal of Medicine*. 374(16):1552-63.
4. Alves, M., Zé-Zé, L. (2016). Zika virus: emergency and new challenges. *Infecção&Sépsis*. 2(2):16-20.
5. Baud, D., Gubler, D., Schaub, B., Lanteri, M., and Musso, D. (2017). An update on Zika virus infection. *Lancet*. 390(10107):2099-2109.
6. Lourenço, J., Monteiro, M., Valdez, T., Rodrigues, J., Pybus, O., Faria, N. (2017). Zika virus outbreak in Cabo Verde islands, West Africa: early epidemiological findings. *BioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/198952>.
7. McCloskey, B., Endericks, T. (2017). The rise of Zika infection and microcephaly: what can we learn from a public health emergency? *Public Health*. 150: 87-92.
8. Zé-Zé, L., Prata, M., Teixeira, T., Marques, N., Mondragão, A., Fernandes, R., Cunha, J., Alves, M. (2015) Zika virus infections imported from Brazil to Portugal. *ID Cases*. 4: 46-49.
9. Saiz, J., Martín-Acebes, M., Bueno-Mari, R., Salomón, O., Vilamil-Jiménez, L., Heukelbach, J., Alencar, C., Armstrong, P., Ortega-Carvalho, T., Mendez-Otero, R., Rosado-de-Castro, P., Pimentel-Coelho, P. (2017). Zika Virus: What have we learnt since the start of the recente epidemic? *Frontiers in Microbiology*. 8:1554.
10. Epelboin, S., Dulioust, E., Epelboin, L., Benachi, A., Merlet, F., Patrat, C. (2017). Zika virus and reproduction: facts, questions and current management. *Human Reproduction Update*. 23(6):629-645.

11. Ribeiro, B., Werner, H., Lopes, F., Cruz, L., Fazecas, T., Daltro, P., Nogueira, R. (2017). Central nervous system effects of intrauterine Zika virus infection: a pictorial review. *RadioGraphics*. 37(6): 1840–1850.
12. Miranda-Filho D., Martelli, C., Ximenes, R., Araújo, T., Rocha, M., Ramos, R., Dhalia, R., França, R., Júnior, E., Rodrigues, L. (2016). Initial description of the presumed congenital Zika syndrome. *Am J Public Health*. 106(4): 598-600.
13. Ximenes, A., Pires, P., Werner, H., Jungmann, P., Filho, E., Andrade, E., Lemos, R., Peixoto, A., Mehrjardi, M., Tonni, G., Júnior, E. (2017). Neuroimaging findings using transfontanellar ultrasound in newborns with microcephaly: a possible association with congenital Zika virus infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 11:1-9.
14. Rocha, N., Campos, A., Rocha, F., Silva, F. (2017). Microcephaly and Zika virus: neuroradiological aspects, clinical findings and a proposed framework for early evaluation of child development. *Infant Behavior and Development*. 49: 70-82.
15. Wen, Z., Song, H., Ming, G. (2017). How does Zika virus cause microcephaly? *Genes & Development*. 31(9): 849-861.
16. Moore, C., Staples, J., Dobyns, W., Pessoa, A., Ventura, C., Fonseca, E., Ribeiro, E., Ventura, L., Neto, N., Arena, F., Rasmussen, S. (2016). Characterizing the pattern of anomalies in congenital Zika syndrome for pediatric clinicians. *JAMA Pediatrics*. 171(3):288-295.
17. New estimates show higher rates of Zika-related brain abnormalities in infants. Disponível em: https://www.healio.com/infectious-disease/emerging-diseases/news/online/%7B49b22f42-9bf9-44aa-b7d8-48ba93d44f7c%7D/news-estimates-show-higher-rates-of-zika-related-brain-abnormalities-in-infants?utm_source=selligent&utm_medium=email&utm_campaign=infectious%20disease%20news&page=2. Acedido em 27/08/2017.
18. Sahiner, F., Siğ, A., Savaşçı, U., Tekin, K., Akay, F. (2017). Zika virus-associated ocular and neurologic disorders: the emergence of new evidence. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 36(12):e341-e346.
19. Jurgens, I., Rey, A. (2017). Ocular findings in patients with microcephaly can suggest presumed congenital zika virus infection. *Acta Ophthalmologica*. 1-2. doi: 10.1111/aos.13548

20. Frutos, M., Ochoa, J., Barbás, M., Lucchini, H., Malinger, M. (2017). New insights into the natural history of congenital Zika virus syndrome. *Fetal Diagnosis and Therapy*. doi: 10.1159/000479866.
21. Tsakiri, S., Zacharias, N., Garcia, J., Mazur, L. (2017). Cranial asymmetry versus microcephaly: implications for practice during the Zika virus epidemic. *Texas Medicine*. 113(8):e1.